

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-165328

(43) 公開日 平成9年(1997)6月24日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/50	ABN		A 6 1 K 9/50	ABNG
	ADU			ADUV
B 0 1 J 2/00			B 0 1 J 2/00	A
13/14			C 0 1 B 25/32	M
13/10			B 0 1 J 13/02	H
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 5 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-327564

(22) 出願日 平成7年(1995)12月15日

(71) 出願人 595176711

原田 昇

静岡県浜松市泉2-2-15

(71) 出願人 000113470

ボーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町6番48号

(72) 発明者 原田 昇

静岡県浜松市泉2-2-15

(72) 発明者 高林 ふみ代

静岡県浜松市有玉西592-2

(72) 発明者 井柳 宏一

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ボーラ

化成工業株式会社戸塚研究所内

(74) 代理人 弁理士 遠山 勉 (外2名)

(54) 【発明の名称】 小球体及びそれを含有する医薬用組成物

(57) 【要約】

【課題】 有効な癌閉塞治療が可能な血管閉塞効果の高い小球体を提供することを課題とする。

【解決手段】 水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、析出する小球体を回収することにより、水不溶性金属リン酸塩（ヒドロキシアパタイト又はリン酸三カルシウム等）と有機高分子化合物（アルギン酸ナトリウム等）とを含有する平均粒径0.01～10mmの小球体を得る。血管閉塞剤として有効であり、これを配合して医薬用組成物とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する平均粒径0.01～10mmの小球体。

【請求項2】 水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を析出させることにより得られる、請求項1記載の小球体。

【請求項3】 水不溶性金属リン酸塩がヒドロキシアパタイト又はリン酸三カルシウムである、請求項1又は2記載の小球体。

【請求項4】 有機高分子化合物がアルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、カルボキシデキストランナトリウム、カラギーナン、ペクチンからなる群から選ばれる1種以上である請求項1～3のいずれかに記載の小球体。

【請求項5】 請求項1～4のいずれかに記載の小球体を有効成分とする血管閉塞剤。

【請求項6】 請求項5記載の血管閉塞剤を含有する医薬用組成物。

【請求項7】 深部癌の癌閉塞療法に用いることを特徴とする請求項6に記載の組成物。

【請求項8】 深部癌が肺癌、肝癌、胆嚢癌、又は脾臓癌である請求項7記載の組成物。

【請求項9】 剤型が注射剤である請求項6～8のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】 水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を析出させる析出工程を含む、請求項1記載の小球体の製造方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は、癌の閉塞療法に有益な、金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体に関する。

【0002】

【従来の技術】感染症が抗生物質の登場によって克服された現在、癌は人類が直面している未解決の重大な疾患の一つである。癌を克服すべく、種々の化学物質が開発されてきたが、癌細胞に対する毒性と正常細胞に対する毒性の差が少なく、癌を治療できる濃度まで投与量を上げることが出来なかったり、副作用のため癌は治療できても延命作用にはつながらなかったりするなど、化学療法には多くの問題が残っている。

【0003】この化学療法を補完する目的で放射線療法が行われているが、放射線も、抗癌剤同様、副作用の強さに問題があった。更に、放射線療法においては、肝

臓、脾臓、脾臓等の深部癌に対しては、術中照射より他に対処の仕様がなかった。術中照射は患者に多大な負担をかけるため、体力の衰えた患者には適応し難く、また、同時に照射できる回数が制限されるため、その効果は限られたものになることが少なくなかった。

【0004】このような状況下、化学療法や放射線療法の効果を上げるため、種々の工夫がなされてきた。例えば、抗癌細胞モノクローナル抗体等を抗癌剤に結合させ、癌配向性を高めたミサイル療法や、リビオドール等の沃素化油脂で癌の栄養血管を封鎖すると共に抗癌剤を担癌臓器に封じ込める抗癌剤閉塞療法などである。しかしながら、ミサイル療法には癌に到達したときの薬物のリリースに問題があり、一方、閉塞療法には、十分に閉塞し得る材料が無い、例えばリビオドールのように合成化学物質であるため閉塞材料に生体適合性がない、完全な閉塞が行えない等という問題があった。

【0005】一方、ヒドロキシアパタイト等の水不溶性金属リン酸塩について、その不定形粉末を抗癌剤等の担体として癌治療に用いたり、温熱療法の熱支持体として用いたり、癌栄養血管の閉塞剤として使用することは知られていたが、血管内壁に傷をつけにくい小球状に加工すること及びこのような小球体を閉塞剤として使用することについては知られていなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、このような状況を踏まえてなされたものであり、有効な癌閉塞治療が可能な血管閉塞効果の高い小球体を提供することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らはかかる実状に鑑みて、有効な癌治療、取り分け深部癌に対する閉塞療法に有益な、閉塞効果が高く且つ生体適合性のある素材を求めて鋭意研究を重ねた結果、ヒドロキシアパタイト等の水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する一定粒径の小球体が有効であることを見だし、発明を完成させた。

【0008】すなわち、本発明は、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する平均粒径0.01～10mmの小球体に関する。この小球体は、好ましくは、水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を析出させることにより得られるものである。

【0009】本発明の小球体は、患部において癌の栄養血管を良く閉塞し、癌への栄養の供給を阻害すると同時に、この部分に投与された抗癌剤を他に漏出させることなく止めておく作用を有するため、これを用いることによって効率よく癌治療を行うことができる。

【0010】本発明の小球体は、その構成成分の一つで

あるヒドロキシアパタイト等の金属リン酸塩が生体成分であるため、異物認識反応を受けないことが期待できる。更に、その形状が従来には知られていない球状であることから、注射時に血管を傷つけないことが期待できる。

【0011】以下に、本発明について詳細に述べる。

【0012】(1) 本発明の小球体

本発明の小球体は、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有し、球状の形状をとることを特徴とする。ここで球状とは、球ないしは球に対して20%以内の歪みを許容した滑らかな表面を有する形状を意味する。大きさは、平均粒径(球の平均直径)が0.01~10mm、好ましくは0.05~1mmである。平均粒径がこの範囲であれば、血管内への投与が可能で且つ癌に容易に到達することができる。

【0013】水不溶性金属リン酸塩としては、好ましくはカルシウム、ストロンチウム、ジルコニウム、バリウムからなる群から選ばれる金属のリン酸塩である。そのうち、生体に豊富なカルシウムのリン酸塩が好ましい。さらに、このような金属リン酸塩として、ヒドロキシアパタイト又はリン酸三カルシウムが好ましい。

【0014】有機高分子化合物としては、上記リン酸の水不溶性塩を形成する対金属イオンによって硬化可能な高分子化合物であればよいが、好ましくは、親水性を有する高分子化合物が用いられる。具体的には、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、カルボキシデキストランナトリウム、カラギーナン、ベクチンからなる群から選ばれるものが挙げられ、これらは2種以上用いてもよい。このうち、アルギン酸ナトリウムが最も好ましい。

【0015】本発明の小球体には、本発明の効果を損なわない範囲において、他に種々の任意成分が含有されていてもよい。このような他の任意成分としては、炭酸カルシウムや硫酸カルシウム等の種々の無機塩、シリカ等が挙げられる。

【0016】本発明の小球体における各成分の好ましい含有量は、リン酸が0.1~50重量%、金属が0.1~50重量%、有機高分子化合物が0.1~60重量%である。更に好ましくは、リン酸が0.5~30重量%、金属が0.5~30重量%、有機高分子化合物が0.5~40重量%である。

【0017】本発明の小球体は親水性を有する有機高分子化合物を含有しているので、水溶性の薬物を含浸させて作用させるのに優れている。従って、閉塞剤としてだけでなく、水溶性の抗癌剤のキャリアーとしても使うことができる。

【0018】(2) 本発明の小球体の製造方法

本発明の小球体は、次のような方法で製造することができる。即ち、前記水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形

成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を析出させることにより、目的とする小球体を得られる。

【0019】すなわち、滴下液を硬化液中に滴下することによって、有機高分子化合物の硬化と水不溶性金属リン酸塩の生成が起こり、更に有機高分子化合物の表面張力の作用により、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する本発明の小球体が析出する。滴下液を硬化液に滴下する場合は、目的とする小球体の大きさにもよるが、滴下粒子が微細粒となるように注射器等で滴下するのが好ましい。

【0020】滴下液中における有機高分子化合物の濃度は、好ましくは0.1~4重量%、より好ましくは0.2~2重量%である。滴下液中に含まれる水可溶性リン酸塩としては、リン酸水素二アンモニウム、リン酸アンモニウム、リン酸トリエチルアンモニウム等の有機アミン塩等が例示でき、このうち、リン酸水素二アンモニウム、リン酸アンモニウムが特に好ましい。滴下液中における水可溶性リン酸塩の濃度は、好ましくは2~10重量%、より好ましくは3~8重量%である。

【0021】硬化液中に含まれる、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩としては、硝酸カルシウム、酢酸カルシウム等の水可溶性カルシウム塩や、硝酸ストロンチウム、硝酸ジルコニウム、硝酸バリウム等が例示でき、このうち、硝酸カルシウムが特に好ましい。この水可溶性塩中の金属が、滴下液の滴下により供給されるリン酸とともに、本発明の小球体を構成する水不溶性金属リン酸塩を形成する。硬化液中における水可溶性塩の濃度は、好ましくは4~15重量%、より好ましくは5~10重量%である。また、硬化液は予めpH9~11程度に調整するのが好ましい。

【0022】硬化液中に析出した小球体は、ろ過等によって回収される。このようにして得られた小球体を、更に必要に応じて分級することにより、望む粒径分布を有する小球体を得ることができる。尚、前述した本発明の小球体に含有され得る炭酸カルシウム等の他の任意成分は、例えば、滴下液又は硬化液中に予め含有させておく等の方法により、小球体に含有させることができる。

【0023】(3) 本発明の血管閉塞剤及び医薬用組成物

本発明の小球体は、生体適合性のある素材からなり、且つ血管内壁に傷をつけにくい小球状に加工されているため、癌栄養血管の閉塞剤などの血管閉塞剤の有効成分として用いることができる。

【0024】本発明の組成物は、かかる小球体を含有することを特徴とするものであって、医薬としての用途に好適である。具体的な用途としては、癌、取り分け深部癌の癌閉塞療法における閉塞剤として用いることができる。深部癌としては、肺癌、肝癌、胆嚢癌、脾臓癌が挙

げられる。

【0025】本発明の医薬用組成物には、上記小球体以外に、通常の医薬用組成物で用いられる製剤化のための任意成分を含有することができる。任意成分としては、賦形剤、増量剤、結合剤、被覆剤、糖衣剤、安定剤、崩壊剤、着色剤、滑沢剤、pH調製剤、可溶化剤、分散剤、増粘剤、等張剤等が例示できる。

【0026】投与経路としては、経口投与、経直腸投与等も考えられるが、注射による投与が最も好ましく、従って本発明の医薬用組成物は、剤型が注射剤であるのが好ましい。注射による投与としては、皮下投与、腹腔内投与、動脈投与、静脈投与等が例示できる。このうち、患部付近の動脈への動脈注射又は患部への直接投与が最も好ましい。これはファイバースコープ等を用いて投与することも可能である。

【0027】本発明の医薬用組成物の好適な投与量は、症状、性別、年齢、体型により異なるが、大凡、成人一人一日当たり、10mg～10000mgを一回乃至数回に分けて投与するのが好ましい。又、本発明の医薬用組成物は生体物質ないしはその近似体であるので安全性に優れている。本発明の医薬用組成物を投与することにより、容易に癌の栄養血管を閉塞し得るとともに、同時に投与した抗癌剤を長く貯留させることができる。

【0028】また、本発明の医薬用組成物には、癌の治療で用いられる各種の薬剤を含有させることができる。このような薬剤としては、リビオドールのような放射線造影剤ないしは血管閉塞剤、シスプラチン、SMANCS、アドリマイシン、アクチノマイシン、ネオカルチノスタチン、フルオロウラシルとその誘導体等の抗癌剤、エトポシド等のアボトーシス誘導剤、ステロイドホルモン類、シクロフォスファミド等の免疫抑制剤、モルヒネ等の痛み止めの為の麻薬等が例示できる。

【0029】

【発明の実施の形態】以下に例を挙げて発明の実施の形態について説明するが、本発明がこれらの例のみに限定を受けないことは言うまでもない。

【0030】＜例1：小球体の製造例＞アルギン酸ナトリウムを2重量%含む0.1Mリン酸水素二アンモニウム水溶液を調製し、これを滴下液とした。一方、硬化液としてトリエチルアミンを加えてpHを9に調整した硝酸カルシウムの0.5M水溶液を用意し、これに前記滴下液を注射器（注射針：33G）を用いて滴下して、小球体を析出させた。これをろ過して回収し、目的とする小球体を得た（小球体1）。この小球体の形状は、直径の平均が400 μ mの球状であることが電子顕微鏡写真より明らかになった。

【0031】＜例2：製剤例＞例1で得られた小球体1を用いて、表1に示す処方に従って注射剤を調製した。

即ち、表1の処方成分を混合分散し、アンプルに詰めて密封した後、滅菌して注射剤とした。

【0032】

【表1】

表1

処方成分	処方割合
注射用蒸留水	98.1重量%
塩化ナトリウム	0.9重量%
小球体1	1重量%

【0033】＜例3：製剤例＞例1で得られた小球体1を用いて、表2に示す処方に従って注射剤を作成した。即ち、表2の処方成分を混合分散し、アンプルに詰めて密封した後、滅菌して注射剤とした。

【0034】

【表2】

表2

処方成分	処方割合
注射用蒸留水	97.1重量%
塩化ナトリウム	0.9重量%
小球体1	1重量%
ネオカルチノスタチン	1重量%

【0035】

【実施例】以下に本発明の実施例を説明する。

【0036】

【実施例1】

＜貯留性試験＞ラットを用いて投与した本発明の小球体の貯留性を調べた。即ち、ウィスター系雄性ラット1群5匹をペントバルビタールで麻酔した後、上腹部を正中に切開した。次いで、本発明の閉塞剤である前記小球体1を³²Pでラベルしたものを腹腔内に21mg（28dpm/体重（mg））埋め込んで閉腹した。これを一定時間ごとに屠殺して各臓器を取り出しホモジネートし、溶解剤を加えて溶解させ、各臓器の放射線強度を液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0037】これを臓器重量で除し、単位重量当たりの放射線強度を測定した。結果を表3に示す。これより、本発明の閉塞剤である小球体は、投与箇所である腹腔に良く貯留し、他に放射性物質が移行していないことがわかる。従って、本発明の小球体により栄養血管を効率よく閉塞し得ることがわかる。

【0038】

【表3】

表3

臓器	1時間	6時間	24時間	48時間
肝臓	5	20	18	11
腎臓	5	17	15	11
肺	1	6	9	8

【0039】

【発明の効果】本発明の小球体は、生体適合性のある素材からなり、且つ血管内壁に傷をつけにくい小球状に加工されているため、患部において癌の栄養血管を良く閉塞し、癌への栄養の供給を阻害すると同時に、この部分に投与された抗癌剤を他に漏出させることなく止めておく作用を有するものであり、血管閉塞剤として有効に利用することができる。

【0040】また、親水性を有する有機高分子化合物を

用いることにより、水溶性の薬物を含浸させて作用させるのに優れた小球体とすることができるため、閉塞剤としてだけでなく、水溶性の抗癌剤のキャリアーとして使うこともできる。

【0041】よって、かかる小球体を含有する本発明の医薬用組成物は、有効な癌治療、取り分け深部癌に対する閉塞療法に有益であり、肺癌や肝癌等の癌の効率よい治療への貢献が期待できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

// C 0 1 B 25/32

識別記号

庁内整理番号

F I

B 0 1 J 13/02

技術表示箇所

G

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.